



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 197 56 123 A 1**

⑲ Aktenzeichen: 197 56 123.3
⑳ Anmeldetag: 17. 12. 97
㉑ Offenlegungstag: 24. 6. 99

⑥ Int. Cl.⁶:
A 23 L 1/29
A 23 L 1/035
A 23 L 1/05
A 61 K 31/20
A 61 K 9/107
// A23J 7/00, A61K
35/60, 35/78

DE 197 56 123 A 1

㉒ **Anmelder:**
Remedia pharmazeutische Präparate GmbH, 61440
Oberursel, DE

㉓ **Erfinder:**
Rothe, Wolfgang, Dr., 61440 Oberursel, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤④ Diätetische oder pharmazeutische Zubereitung
- ⑤⑦ Die Erfindung betrifft eine oral einzunehmende diätetische oder pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eines oder mehrere Triglyceride im Verband mit einem Anteil an ungesättigten Fettsäuren in einer Öl-in-Wasser-Emulsion, die mit einem oder mehreren Phosphatidylcholinem emulgiert ist und durch einen Viskositätssteigerer eine gelartige halbfeste Konsistenz aufweist.

DE 197 56 123 A 1

Die Erfindung betrifft eine oral einzunehmende diätetische oder pharmazeutische Zubereitung, die eines oder mehrere Triglyceride im Verband enthält, wobei diese Triglyceride zum Teil aus Fettsäuren bestehen können, die ungesättigt sind.

Oftmals müssen größere Mengen ölige Zubereitungen oral in solchen Mengen zugeführt werden, daß eine Applikation z. B. mit mehreren großen Weichgelatinekapseln pro Tag, häufig mehr als 10, dem Patienten nicht zugemutet werden kann.

Es wäre deshalb der einfachste Weg, derartige Öle direkt zuzuführen.

Die direkte Aufnahme derartiger Öle ist jedoch beschränkt, da reine Öle prinzipiell nicht gerne in größeren Mengen geschluckt werden und viele Öle zusätzlich äußerst unangenehm schmecken oder einen widerlichen Geruch haben, so daß Patienten und Verbraucher die Einnahme derartiger Öle ablehnen.

Dies gilt insbesondere für Fischöle, die aufgrund ihrer Icosapentaensäure- und Docosahexaensäuregehalte als vorteilhaft zur Senkung erhöhter Triglyceridspiegel angesehen werden. Solche Fischöle werden derzeit in Dosen von 10–20 g pro Tag als Kapselzubereitungen geschluckt, was äußerst unangenehm ist.

Früher war Lebertran die einzige medikamentöse Vitamin D- und Vitamin A-Quelle. Er ist ebenfalls ein Fischöl. Es wurde deshalb bereits vor Jahrzehnten versucht diese Fischleberöle in eine geschmacklich akzeptable Form zu überführen.

Dieses Problem versuchte man dadurch zu lösen, daß man Traganth und Gummi arabicum zur Herstellung einer Öl-in-Wasser-Emulsion benutzte.

Derartige Emulsionen sind jedoch nur begrenzt haltbar, schmecken tranig und eigneten sich allenfalls als Apothekenrezeptur für den sofortigen Gebrauch.

Man hat weiterhin versucht, Saponine (Saponinum Erg.-B.6) als Emulgatoren zuzusetzen. Dies erhöhte zwar die Haltbarkeit, der Zusatz von Saponinen ist jedoch nicht unproblematisch, da diese selbst pharmakologisch aktiv sind. Insofern ist eine Dauermedikation aufgrund von Nierenschädigungen und dergleichen nicht sinnvoll.

Andererseits wurde bereits versucht, solche Fischöl enthaltenen Öl-in-Wasser-Emulsionen mit parenteralen Lösungen zuzuführen. Eine derartige Lösung ist beispielsweise in der DE 37 22 540 A beschrieben. Parenterale Lösungen weisen zunächst den Nachteil auf daß sie osmotisch verträglich sein müssen, was bei oral zugeführten Lösungen nicht der Fall sein muß. Infolgedessen müssen parenterale Lösungen in ihrem Gehalt den osmotischen Verhältnissen im Blut angepaßt sein, d. h. man kann nur bestimmte Mengen an Öl zuführen. Des weiteren dürfen derartige parenterale Lösungen Öle nur in Form von sehr geringen Tröpfchengrößen aus physiologischen Gründen enthalten. Dies ist darauf zurückzuführen, daß Emboliegefahr bei größeren Tröpfchen droht und darüber hinaus derartige geringe Tröpfchengrößen strömungstechnisch günstig und erwünscht sind. Andererseits erzeugt jedoch eine geringe Tröpfchengröße eine insgesamt sehr große Oberfläche, was bei parenteraler Zufuhr unproblematisch ist, bei oraler Zufuhr jedoch zu Problemen durch Oxidation, Geschmacksintensivierung und dergleichen führen kann. Bekanntlich haben beispielsweise die ungesättigten Fettsäuren der Fischöle eine extrem hohe Affinität zu Sauerstoff was zur Bildung von unerwünschten Peroxiden führt. Hierdurch wird wiederum ein äußerst unangenehmer Geschmack erzeugt, so daß bei oraler Zufuhr größere Tröpfchengrößen von Vorteil sind.

Desgleichen sind wegen der hohen Oberflächenspannung des Wassers von Öl-in-Wasser-Emulsionen prinzipiell schlecht herstellbar, was durch Zusatz von Glycerin verbessert wird. Andererseits sind dem Zusatz von Glycerin bei Parenteralia ebenfalls aus osmolaren Gründen Grenzen gesetzt, da die äußere (wäßrige) Phase der Emulsionen die physiologische Osmolarität des Bluts nicht überschreiten darf.

Infolgedessen ergeben sich bei einer Zubereitung von Ölen zum Zwecke der oralen Anwendung prinzipiell andere Voraussetzungen.

Da bei oralen Öl-in-Wasser-Emulsionen die Tröpfchengröße nicht im Vordergrund steht, sondern nur darauf zu achten ist, daß eine stabile Öl-in-Wasser-Emulsion vorliegt, geht die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe dahin, eine oral zuzuführende Zubereitung möglichst mit relativ großer Tröpfchengröße in einer Öl-in-Wasser-Emulsion zur Verfügung zu stellen, die einerseits physiologisch angenehm schmeckt, stabil ist und ohne größere Schwierigkeiten herzustellen ist.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, daß die Zubereitung mit Phosphatidylcholin emulgiert ist und durch einen Viskositätssteigerer eine gelartige halfeste Konsistenz aufweist, die die Sedimentation verhindert.

Die so hergestellte diätetische oder pharmazeutische Zubereitung ist einerseits wohlschmeckend, andererseits aber chemisch-physikalisch stabil und rahmt nicht auf d. h. es findet keine Phasentrennung zwischen dem Öl und der wäßrigen Phase statt.

Erfindungsgemäß werden als Phosphatidylcholine Lecithine, insbesondere Eilecithin oder Sojalecithin eingesetzt. Dabei kann auch reines Eigelb oder Vollei zur Herstellung derartiger Zubereitungen eingesetzt werden.

Die mittlere Tröpfchengröße der Emulsion, d. h. die mittlere Größe der Öltröpfchen kann in diesen Zubereitungen auch über 4 Mikron liegen.

Dies kann mit üblichen Emulsionsmischern erzielt werden, ohne daß besondere Hochdruckhomogenisatoren und dergleichen eingesetzt werden müßten.

Unter Viskositätssteigern sind solche Stoffe zu verstehen, die üblicherweise als Schleimbildner oder Emulgatoren im pharmazeutischen Bereich bzw. im lebensmitteltechnologischen Bereich zugelassen sind, d. h. es werden Xanthane, Traganth, Gummiarabicum, Guarmehl und dergleichen eingesetzt.

Die eingesetzte Menge hängt von der angestrebten Konsistenz der Zubereitung ab, die erfindungsgemäß eine gelartige und halfeste Struktur aufweisen soll.

Unter gelartig bzw. halfest ist eine Viskosität zu verstehen, die über 700 mPas bei 20°C liegt, wobei diese Werte mit einem üblichen Rotationsviskosimeter gemessen werden.

Man setzt üblicherweise der äußeren Phase derartiger Zubereitungen 0,5–15 Gew.-% derartiger viskositätssteigernder Substanzen zu, wobei z. B. gut verarbeitbare und homogene Gele dadurch erhalten werden, daß man Xanthangummi allein oder in Kombination mit Guarmehlen (in einem Verhältnis von ca. 2 : 1) einsetzt.

Wie bereits eingangs festgestellt, eignet sich Wasser nur bedingt zur Herstellung von O/W-Emulsionen.

Insofern werden oberflächenspannungsmindernde Substanzen, wie Glycerin, oder mehrwertige Alkohole, wie Sorbit, Xylit und Mannit, eingesetzt. Hierdurch kann u. a. auch die mikrobiologische Stabilität sichergestellt werden bzw. kein weiterer Zusatz von Konservierungsstoffen notwendig sein.

Es hat sich herausgestellt, daß man durch erhöhte Zusätze von Glycerin und/oder mehrwertige Alkohole (>30 Gew.-%

%) auch größere Dichte-Unterschiede zwischen der inneren öligen und der äußeren wäßrigen Phase erhält, was wiederum eine Phasentrennung durch Aufrahmen begünstigt.

Setzt man nun Xanthangummi zu derartigen glycerinhaltigen Lösungen zu, so gelingt es überraschenderweise, die Viskosität einer Emulsion, auch dann noch zu erhöhen, wenn deren äußere Phase weniger als 50 Gew.-% Wasser enthält. Dadurch ist ein Aufrahmen praktisch nicht mehr möglich, d. h. man erhält eine stabile wäßrige Emulsion, die in ihrer Struktur fixiert ist.

Üblicherweise setzt man, bezogen auf die äußere Phase, bis zu 70 Gew.-% Glycerin (und/oder mehrwertige Alkohole; auch Zucker, wie Saccharose oder Maltodextrine sind möglich) und bis zu 1 Gew.-% Xanthangummi ein, wobei das Verhältnis (in Gew.-%) von Xanthangummi zu Glycerin (bzw. mehrwertigen Alkoholen) in einem Bereich von 30 : 1 bis 120 : 1 liegt.

Bezogen auf die Gesamtzusammensetzung, beträgt der Anteil von Glycerin (und/oder mehrwertigen Alkoholen) bis zu 40%.

Der Zusatz von Xanthangummi ist insofern vorteilhaft, als bei anderen Quellmitteln mit derartig geringen Wasseranteilen (weniger als 50%) üblicherweise keine Quellfähigkeit mehr gegeben ist, so daß diese Quellmittel allein nicht mehr einsetzbar sind.

Erfindungsgemäß gelingt es daher stabile halbfeste Gele herzustellen, die es ermöglichen, den Ölgeschmack zu überdecken und eine stabile, in großen Mengen zuführbare Darreichungsform herzustellen.

Zur Verhinderung der Oxidation werden dabei diese Zubereitungen vorteilhafterweise sauerstofffrei, d. h. unter Zuführung von Stickstoff oder anderen nicht oxidativen Gasen gehalten.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung enthält somit mehr als 30 Gew.-%, insbesondere mehr als 50 Gew.-%, Öl und demzufolge weniger als 70% Wasser, vorteilhafterweise weniger als 50% Wasser. Der Emulgatorgehalt liegt vorteilhafterweise bei 10% des verwendeten Ölanteils bei der Verwendung von Eilecithin sowie 25% bei der Verwendung von Sojalecithin und nativen Eiern.

Als Öle lassen sich Fischöle einsetzen, die vorteilhafterweise bereits gereinigt sind und im nicht oxidierten Zustand nur noch einen geringen unangenehmen Geschmack aufweisen, Nachtkerzenöl, Rizinusöl, Distelöl und dergleichen. Auch etherische Öle oder Gemische etherischer Öle mit fetten Ölen können verwendet werden. Die Menge der viskositäts erhöhenden Substanzen liegt vorteilhafterweise bei 0,5 bis 15%.

Die innere Phase einer derartigen Zubereitung hat zunächst die Struktur einer Mayonnaise und wird üblicherweise sauerstofffrei mittels Stickstoffbegasung hergestellt und unter gleichen Bedingungen mit dem getrennt hergestellten Gel vermischt. Das fertige Emulsionsgel wird in sauerstoffundurchlässigen Behältern fester oder halbfester Form abgepackt. Es handelt sich hier um Tuben, Einmaldosen oder Glasbehälter. Es kann jedoch aber auch eine Kunststoffverpackung sein, die in Laminatform mit einer sauerstoffundurchlässigen Aluminiumfolie versehen ist.

In jedem Fall kann mit einer derartigen Zubereitung eine tägliche Darreichungsform von 10–20 g zur Verfügung gestellt werden, beispielsweise eine 10 g Öl enthaltende halbfeste O/W-Emulsion in sauerstofffreiem Zustand. Entsprechend dem täglichen Bedarf werden dann mehrere derartiger Portionen eingenommen.

Vorteilhafterweise wird der Öl-in-Wasser-Emulsion auch noch eine oder mehrere geschmacksbildende Substanzen zugesetzt, insbesondere Fruchtsäuren, geschmacksbildende Öle und dergleichen. Die gelartige Struktur der Öl-in-Was-

ser-Emulsion ist erfindungsgemäß auch bei der Zugabe von Säuren stabil, sofern die erfindungsgemäßen Viskositätswerte eingehalten werden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Anwendungsbeispiele

Anwendungsbeispiel 1

Der Inhalt von einem Ei wird homogen vermischt.

In 45,0 g dieses Gemisches werden 450,0 ml Fischöl ($p = 0,9253 \text{ g/ml}$) entsprechend 416,4 g eingearbeitet, bis eine homogene Mayonnaise entstanden ist.

Gleichzeitig werden 300 g Sorbit, 50 g Xylit, 15 g Bernsteinsäure und 150 g Wasser bei 50°C geschmolzen bis ein homogenes Gemisch entstanden ist.

Dann wird eine Suspension aus 3 g Xanthangummi in 10 ml 90%igem Alkohol eingerührt. Nachdem ein Gel entstanden ist, wird eine Suspension von 2,5 g Guarmehl in 5 g Glycerin eingerührt um die Viskosität des Gels zu erhöhen.

Nach ca. einer Stunde Rühren wird die Mayonnaise vollständig eingearbeitet und das Gel in Tuben oder Einmaldosenbehälter abgefüllt.

Alle Arbeiten sind unter Inertgas durchzuführen.

Anwendungsbeispiel 2

Der Inhalt von einem Ei wird homogen vermischt.

In 45,0 g dieses Gemisches werden 450,0 ml Fischöl ($p = 0,9253 \text{ g/ml}$) entsprechend 416,4 g eingearbeitet, bis eine homogene Mayonnaise entstanden ist.

Gleichzeitig werden 86,0 g Sorbit, 260,0 g Glycerin, 194,0 g Wasser, in dem 2 g konz. Salzsäure gelöst sind, vermischt bis 540,0 g eines homogenen Gemisches entstanden ist.

Dann wird eine Suspension aus 4,32 g Xanthangummi in 5 ml 90%igem Alkohol eingerührt. Nachdem ca. 1 kg eines Gels entstanden ist, wird die Mayonnaise vollständig eingearbeitet und das Gel in Tuben oder Einmaldosenbehälter abgefüllt.

Alle Arbeiten sind unter Inertgas durchzuführen.

Anwendungsbeispiel 3

40 g Eilecithin werden in 10 g Glycerin und 60 ml Wasser dispergiert.

In diese Grundlage werden 450,0 ml Fischöl ($p = 0,9253 \text{ g/ml}$) entsprechend 416,4 g eingearbeitet, bis eine homogene Mayonnaise entstanden ist.

Gleichzeitig werden 68,8 g Sorbit, 208,0 g Glycerin, 155,2 g Wasser, in dem 1 g konz. Salzsäure gelöst ist, vermischt bis ein homogenes Gemisch (431,0 g) entstanden ist.

Dann wird eine Suspension aus 3,5 g Xanthangummi in 4 ml 90%igem Alkohol eingerührt. Nachdem ca. 1 kg eines Gels entstanden ist, wird die Mayonnaise vollständig eingearbeitet und das Gel in Tuben abgefüllt.

Alle Arbeiten sind unter Inertgas durchzuführen.

Anwendungsbeispiel 4

40 g Eilecithin werden in 10 g Glycerin und 60 ml Wasser dispergiert.

In diese Grundlage werden 450,0 ml Nachtkerzenöl ($p = 0,9246 \text{ g/ml}$) entsprechend 416,0 g eingearbeitet, bis eine homogene Mayonnaise entstanden ist.

Gleichzeitig werden 250 g Saccharose, 100 g Sorbit und 150 g Wasser, in dem 5 g Weinsäure gelöst ist, vermischt bis ein homogenes Gemisches entstanden ist.

Dann wird eine Suspension aus 3,0 g Xanthangummi in 4 ml 90%igem Alkohol eingerührt. Nachdem ein Gel entstanden ist, wird die Mayonnaise vollständig eingearbeitet und das Gel in Tuben abgefüllt.

Alle Arbeiten sind unter Inertgas durchzuführen.

Anwendungsbeispiel 5

40 g Eilecithin werden in 10 g Glycerin und 60 ml Wasser dispergiert.

In diese Grundlage werden 450,0 ml Rizinusöl eingearbeitet, bis eine homogene Mayonnaise entstanden ist.

Gleichzeitig werden 150 g Sorbit, 50 g Xylit, 50 g Mannit, 200 g Wasser, in dem 5 g Citronensäure gelöst ist, vermischt bis ein homogenes Gemisch entstanden ist.

Dann wird eine Suspension aus 3,5 g Xanthangummi in 4 ml 90%igem Alkohol eingerührt. Nachdem ein Gel entstanden ist, wird die Mayonnaise vollständig eingearbeitet und das fertige Produkt abgefüllt.

Alle Arbeiten sind unter Inertgas durchzuführen.

Anwendungsbeispiel 6

Der Inhalt von einem Ei wird homogen vermischt.

In 45,0 g dieses Gemisches werden 450,0 ml eines Gemisches aus 150 ml Anisöl und 300 ml mittelkettige Triglyceride eingearbeitet, bis eine homogene Mayonnaise entstanden ist.

Gleichzeitig werden 300 g Sorbit, 50 g Xylit, 15 g Bernsteinsäure und 150 g Wasser bei 50°C geschmolzen bis ein homogenes Gemisch entstanden ist.

Dann wird eine Suspension aus 3 g Xanthangummi in 10 ml 90%igem Alkohol eingerührt. Nachdem ein Gel entstanden ist, wird eine Suspension von 2,5 g Guarmehl in 5 g Glycerin eingerührt um die Viskosität des Gels zu erhöhen.

Nach ca. einer Stunde Rühren wird die Mayonnaise vollständig eingearbeitet und das Gel in Tuben oder Einmaldosenbehälter abgefüllt.

Alle Arbeiten sind unter Inertgas durchzuführen.

Patentansprüche

1. Oral einzunehmende diätetische oder pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eines oder mehrere Triglyceride im Verband mit einem Anteil an ungesättigten Fettsäuren in einer Öl-in-Wasser-Emulsion, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Zubereitung mit einem oder mehreren Phosphatidylcholen emulgiert ist und durch einen Viskositätsrhöher eine gelartige, halb feste Konsistenz aufweist.

2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Phosphatidylcholin von Ei oder Soja stammt.

3. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung eine Viskosität von mehr als 700 mPas, vorzugsweise mehr als 1 Pas, aufweist.

4. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die viskositätsrhöhenden Substanzen Schleimbildner oder Gelbildner sind.

5. Zubereitung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung Xanthan, Guarmehl, Traganth, Gummiarabicum, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Stärke, die gegebenenfalls derivatisiert ist, aufweist.

6. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung emulsionsbegünstigende Stoffe aufweist.

7. Zubereitung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der emulsionsbegünstigende Stoff Glycerin oder mehrwertige Alkohole sind, vorzugsweise Sorbit, Xylit und/oder Mannit.

8. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Ölgehalt über 30, vorzugsweise über 40 Gew.-%, der Rest aus der äußeren wäßrigen Phase besteht.

9. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung Geschmacksrhögentien, vorzugsweise Fruchtsäuren und/oder Fruchtaromen, enthält.

Oral compositions containing unsaturated fatty acids, e.g. fish oils

Publication number: DE19756123
Publication date: 1999-06-24
Inventor: ROTHE WOLFGANG DR (DE)
Applicant: REMEDIA PHARMAZEUTISCHE PRAEPA (DE)
Classification:
- International: A23L1/24; A23L1/24; (IPC1-7): A23J7/00; A61K35/60; A61K35/78; A23L1/29; A23L1/035; A23L1/05; A61K9/107; A61K31/20
- European: A23L1/24
Application number: DE19971056123 19971217
Priority number(s): DE19971056123 19971217

[Report a data error here](#)

Abstract of DE19756123

An orally administered composition containing unsaturated fatty acids (e.g. fish oils) is mixed with one or more phosphatidyl choline emulsifiers and a viscosity improver to give oil-in-water emulsions with improved stability and taste. An orally administered dietetic or pharmaceutical composition containing one or more triglycerides combined with unsaturated fatty acids in an oil-in-water emulsion where the emulsifier comprises one or more phosphatidyl cholines is new. The composition also contains a viscosity improver, giving a gel-like, semi-solid consistency.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide